

· 新型冠状病毒肺炎疫情防控 ·

流行病学方法在新型冠状病毒疫苗上市前后的应用

廖春晓¹ 李立明^{1,2} 王岚³ 吕筠¹¹北京大学公共卫生学院, 北京 100191; ²北京大学公众健康与重大疫情防控战略研究中心, 北京 100191; ³中国疾病预防控制中心传染病预防控制所, 北京 102206

通信作者: 吕筠, Email: epi.lvjun@vip.163.com; 王岚, Email: wanglan@icdc.cn

【摘要】 安全有效的疫苗是应对新型冠状病毒(新冠病毒)肺炎大流行的核心措施之一, 从疫苗上市前安全性、保护效力的实验性研究到上市后安全性监测和人群保护效果的观察性研究, 流行病学发挥了重要作用。本文通过列举国内外研究案例, 系统介绍了临床试验、队列研究和病例对照研究设计在疫苗上市前后的应用及设计要素, 以期丰富流行病学教学案例。另外, 在新冠病毒疫苗上市后, 国外多个国家在短时间内组织开展了规模数十万到千万人的人群观察性研究, 得益于这些国家完善的公共卫生、医疗、医保等信息系统, 通过不同数据系统的互联互通, 实现整合分析。这对我国健康医疗大数据的发展具有重要启示。

【关键词】 疫苗; 流行病学; 效果; 安全性**基金项目:** 国家自然科学基金(91846303); 北大百度基金——面向人群健康和重大疾病的大数据平台建设研究(2019BD010)**Application of epidemiology research in evaluations of COVID-19 vaccines in both clinical trial and clinical use**Liao Chunxiao¹, Li Liming^{1,2}, Wang Lan³, Lyu Jun¹¹School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China; ²Peking University Center for Public Health and Epidemic Preparedness and Response, Beijing 100191, China; ³National Institute for Communicable Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China

Corresponding authors: Lyu Jun, Email: epi.lvjun@vip.163.com; Wang Lan, Email: wanglan@icdc.cn

【Abstract】 Safe and effective vaccines are essential for the prevention and control of COVID-19 pandemic. In the evaluations of COVID-19 vaccines' safety and efficiency in experimental research and the surveillance for COVID-19 vaccines' safety and population based effectiveness in observational study, epidemiology research has played a critical role. By analyzing research cases both at home and abroad, this paper systematically introduces the applications and design elements of clinical trial, cohort study and case-control study in the evaluations of COVID-19 vaccines' safety and efficiency in clinical trials and safety and population based effectiveness clinical use to enrich epidemiology teaching cases. After the marketing of COVID-19 vaccines, some foreign countries rapidly organized and carried out population based observational research for the clinical evaluation of the vaccines with sample size ranging from several hundred thousand to ten million. Benefiting from the developed public health, medical and medical insurance information systems in these countries, their data can be shared for integrated analysis, which would has important enlightenment for the development of medical big data in China.

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210902-00705

收稿日期 2021-09-02 本文编辑 万玉立

引用格式: 廖春晓, 李立明, 王岚, 等. 流行病学方法在新型冠状病毒疫苗上市前后的应用[J]. 中华流行病学杂志, 2022, 43(1): 7-13. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210902-00705.

Liao CX, Li LM, Wang L, et al. Application of epidemiology research in evaluations of COVID-19 vaccines in both clinical trial and clinical use[J]. Chin J Epidemiol, 2022, 43(1): 7-13. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210902-00705.



【Key words】 Vaccine; Epidemiology; Effectiveness; Safety

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (91846303); Research on the Construction of Big Data Platform for People's Health and Major Diseases Supported by Baidu Foundation of Peking University (2019BD010)

自 2020 年 1 月 30 日新型冠状病毒(新冠病毒)肺炎暴发被 WHO 列为“国际关注的突发公共卫生事件”以来,国际社会积极研发新冠病毒疫苗。目前全球正在研发的候选疫苗超过 280 种,截至 2021 年 11 月 26 日,132 种进入临床试验。中国率先研制出重组新冠病毒疫苗—康希诺腺病毒载体疫苗(5 型腺病毒载体),并于 2020 年 3 月在武汉市开展了 I 期临床试验,是全球首个新冠病毒疫苗人体试验。2020 年 12 月,德国生物新技术公司(BioNTech)和美国辉瑞(Pfizer)共同研发的 BNT162b2 疫苗成为全球首个结束 III 期临床试验的新冠病毒疫苗,并获批上市。一年多的时间里,新冠病毒疫苗完成了从基础研究、上市前临床试验到上市后监测的一系列研究工作。在这个过程中,流行病学研究发挥了重要的作用。

传统的流行病学教学中,实验流行病学部分多以评价药物等治疗措施效果的临床试验的方法和案例讲解为主,而评价疫苗保护效力的案例相对较少,观察性研究方法中与疫苗相关的案例更是少见。本文通过列举新冠病毒疫苗上市前后各个阶段发表的代表性研究,介绍研究设计中的要素,帮助感兴趣的初学者直观理解流行病学研究在疫苗上市前后的应用,为流行病学教学提供更丰富的案例。

一、疫苗上市前临床试验

1. I 期临床试验:主要目的是观察疫苗用于人体的临床耐受性(tolerability)和安全性(safety)^[1]。受试者通常为健康、免疫功能正常的成年人。此期试验可不设空白或安慰剂对照组,按高、中、低等不同剂量分组。

2. II 期临床试验:主要目的是进一步观察疫苗安全性,评价疫苗的免疫原性(immunogenicity)。受试者一般是健康、免疫功能正常的成年人,但人群特征更加多样化、更接近目标接种人群^[1]。试验的主要终点为不良事件和机体免疫原性。后者可通过检测疫苗接种后第 7、14 或 21 天特异性抗体(specific antibody)和中和抗体(neutralizing antibody)滴度来测量。新冠病毒疫苗安全性的 I 和 II 期临床试验一般至少观察 1 个月,并持续随访

至半年或以上。

3. III 期临床试验:此阶段是为获取疫苗保护效力(efficacy)和安全性数据而设计的大规模临床试验^[1]。试验现场应为有疾病传播的地区。受试者除纳入健康的成年人,还可包括稳定期的慢性病患者。试验应尽可能采取随机分组、安慰剂对照、双盲设计。安慰剂是一种无活性的物质或适用于另一种疾病的疫苗。一般在完成全部疫苗剂次或安慰剂注射至少 7 d 之后开始观察设定的研究终点,通常为发生新冠病毒肺炎,其他终点还包括新冠病毒感染(含无症状感染)、重症新冠病毒肺炎、死亡等。试验过程中,当确诊病例积累到一定数量时,可先进行中期分析(interim analysis),以便尽早判断疫苗效力是否满足要求,临床试验是否有必要继续。当随访受试者发生新冠病毒肺炎尤其是重症疾病的情况时,观察时间应该尽可能长,最好持续 1~2 年,以评价疫苗保护效力的持续时间以及发生疫苗增强性呼吸道疾病(enhanced respiratory disease)的可能性。美国食品药品监督管理局和 WHO 对上市前的新冠病毒疫苗的保护力要求:以安慰剂为对照的试验中,新冠病毒疫苗对目标人群的保护效力点估计值至少应达到 50%,95%CI 下限>30%^[2-3]。我国国家药品监督管理局药品审评中心发布的指导原则中建议候选新冠病毒疫苗保护效力的点估计值最好能达到 70% 以上,同时要求疫苗最好能提供≥1 年的保护,至少应提供 6 个月的保护^[4]。

4. 临床试验案例:

(1)重组新冠病毒疫苗(5 型腺病毒载体)评价:该疫苗是康希诺生物与陈薇院士团队共同研发的腺病毒载体疫苗,为单剂注射。I 期和 II 期临床试验均在武汉市开展,纳入健康成年人,排除既往新冠病毒感染者、HIV 检测阳性者、孕期或哺乳期女性、患精神疾病、严重心血管疾病或其他主要慢性病患者。I 期临床试验是一项单中心、不设安慰剂对照、非随机分组、不实施盲法、剂量递增的研究^[5]。试验于 2020 年 3 月募集了 108 名 18~60 岁的健康成年人。连续入组的受试者首先被分配到低剂量组(5×10^{10} 个病毒颗粒),接种后随访至少 3 d;

继续入组的受试者被分配到中剂量组(1×10^{11} 个病毒颗粒),再观察 3 d;随后募集的受试者被分配到高剂量组(1.5×10^{11} 个病毒颗粒)。每个剂量组 36 人。针对疫苗安全性的主要终点是接种后 7 d 内不良事件的发生,次要终点是接种后 7 d 时实验室检测的任何异常变化以及接种后 28 d 内不良事件的发生。安全性观察持续到接种后 6 个月。免疫原性观察终点为接种后第 14 天和第 28 天机体特异性抗体和中和抗体滴度相比基线的变化。安全性数据显示,疫苗接种后 7 d 内,高、中、低剂量组分别有 27、30 和 30 例受试者报告了至少一项不良事件,其中严重不良事件(3 级,影响日常生活)依次为 6、2 和 2 例;其他报告的不良事件均为轻度或中度。免疫原性数据显示,接种后第 14 天机体特异性抗体和中和抗体滴度明显增加,并在接种后第 28 天达到峰值。

2020 年 4 月研究团队启动了该疫苗的 II 期临床试验,采取单中心、随机、双盲、安慰剂对照设计^[6]。设计样本量为 500 名 ≥ 18 岁健康成年人。考虑到 I 期临床试验中,高剂量疫苗组出现严重不良事件的风险较高,II 期临床试验中仅保留中剂量(1×10^{11} 个病毒颗粒)和低剂量(5×10^{10} 个病毒颗粒)疫苗继续进行评价。中剂量疫苗组、低剂量疫苗组、安慰剂对照组的样本量按 2:1:1 比例分配。安慰剂中只含有疫苗的赋形剂,不含病毒颗粒;试验疫苗与安慰剂有相同包装,瓶上只印有唯一的随机号码。研究者按区组随机方法产生随机号,按顺序分配给合格的受试者。实施随机化分组和分组隐匿的研究者不再参加余下的试验;而受试者、调查者和进行实验室检测的人员不知道分组情况。免疫原性的主要终点是接种后 28 d 时的特异性抗体和中和抗体滴度。安全性评价的主要终点是接种后 14 d 内发生的不良事件。试验观察将持续至接种后 6 个月。该试验的结论为,低剂量疫苗是安全的,单次接种后在绝大多数受试者体内诱发出显著的免疫反应。

(2)“克尔来福”(CoronaVac)新冠病毒疫苗评价:该疫苗是北京科兴中维生物技术有限公司研制的灭活疫苗,标准接种程序是间隔 14 d 的两剂接种。其 I 和 II 期临床试验于 2020 年 4–5 月在 18–59 岁的健康成年人中启动^[7],之后在 5–6 月和 10–12 月分别启动 ≥ 60 岁老年人^[8]和 3–17 岁儿童青少年中的 I 和 II 期试验^[9]。

在成年人中开展 I 和 II 期临床试验的研究现

场为江苏省睢宁县^[7]。I 期试验纳入 144 人。首先将受试者以非随机的方式、按入组顺序 1:1 分配到两个接种程序队列,即 0/14 d 接种队列或 0/28 d 接种队列。在每个接种程序队列中,前 36 名受试者首先按 2:1 比例被随机分到低剂量($3 \mu\text{g}$)疫苗组和安慰剂组,首剂接种后随访 7 d 观察安全性;达到既定安全性标准后,另外 36 名受试者组按 2:1 比例被随机分到高剂量($6 \mu\text{g}$)疫苗组和安慰剂组。I 期试验所有受试者完成首剂接种并接受了 7 d 的安全性观察后,启动 II 期试验。II 期试验纳入 600 人,同样以非随机的方式分为两个接种程序队列,每个队列中按照 2:2:1 的比例随机分配受试者至低剂量疫苗组、高剂量疫苗组或安慰剂组。结果均支持 $3 \mu\text{g}$ 和 $6 \mu\text{g}$ 剂量组有较好的安全性、耐受性和免疫原性,综合考虑疫苗安全性、免疫原性和生产能力,选择 $3 \mu\text{g}$ 剂量的“克尔来福”进入 III 期临床试验,进行免疫效果评价^[10]。

(3)NVX-CoV2373 新冠病毒疫苗评价:这是由美国 Novavax 公司研发的重组蛋白疫苗,标准接种程序是间隔 21 d 的两剂接种。I 期和 II 期临床试验表明该疫苗安全且可在健康成年人中诱发强烈的免疫反应^[11]。该疫苗的 III 期临床试验于 2020 年 9 月启动,采取的设计为随机分组、对观察者实施盲法、设置安慰剂对照^[12]。研究者预估试验所需的样本量,即实现 $>95\%$ 的把握度(power)确保疫苗保护效力超过 70%,需要至少 15 000 名受试者,试验期间预期可观察到 100 例轻度、中度或重度新冠病毒肺炎患者。试验进行中,当观察到 50% 的期望终点数(即 50 例新冠病毒肺炎患者)时可进行疫苗效力的中期分析,参照 Pocock 法确定是否需要提前终止临床试验。

试验从英国 33 个中心募集 18~84 岁男性和非孕女性受试者,除健康者外,受试者包括处于稳定期的慢性病患者(如正在接受高效抗反转录病毒治疗的 HIV 感染者、心脏病或呼吸系统疾病患者等),排除有新冠病毒感染史者、接受免疫抑制治疗者或有免疫缺陷疾病者。15 187 名受试者按照 1:1 的比例、根据募集中心和年龄(<65 岁或 ≥ 65 岁)特征分层随机分配到疫苗组(分别在第 0 天和第 21 天接种疫苗)或安慰剂组(即生理盐水)。评价疫苗保护效力的主要研究终点是完成第二剂疫苗或安慰剂注射至少 7 d 后,首次发生经实验室确诊的轻度、中度或重度新冠病毒肺炎。安全性评价在所有至少注射了一剂疫苗或安慰剂的受试者中进

行。对受试者主动报告的不良事件的观察从第一剂注射后开始到第二剂注射后 28 d;对严重不良事件、特别关注的某些不良事件及需要到医院就诊的不良事件,观察期延长到第二剂注射后 1 年。

研究者首先进行了符合方案集(per-protocol)分析,即只对依从了干预措施的研究对象进行分析,纳入完成两剂疫苗或安慰剂注射、没有重要违背方案的受试者。研究者同时按意向性原则(intention to treat)进行分析,即所有对象按原定分组方案进行分析。主要分析结果显示,试验的受试者在完成第二剂注射后平均随访 3 个月,疫苗组和安慰剂组各有 10 和 96 人发生新冠肺炎,该疫苗预防新冠肺炎的保护效力(efficacy)为 89.7%(95%CI:80.2%~94.6%)。

二、疫苗上市后安全性及保护效果评价

疫苗上市前的临床试验是在较小范围、特定群体中开展的评价,对受试者的限制条件较多、样本量有限、且观察时间短。而上市后,疫苗将应用于更加多样复杂的大规模人群,对疫苗在真实世界中的安全性和保护效果(effectiveness)进行评价仍非常重要,可以为更广泛的社区人群提供有价值的信息,为制定合理的人群免疫策略提供依据,并有机会观察到临床试验阶段较难捕捉到的低概率事件。

队列研究和病例对照研究是评价疫苗上市后安全性和效果常用的研究设计。而依靠国家或地区强大的医疗健康信息系统,队列研究越来越多地被应用于疫苗上市后研究领域。近期在国外开展的一系列围绕新冠病毒疫苗上市后评价的研究,更多的是通过链接现有各种公共卫生和医疗电子信息系统获取研究对象疫苗接种、接受病毒核酸检测、到医院就诊、临床结局等信息,显著提高了研究效率,在短时间内即可完成大规模人群研究,可以控制研究对象报名信息存在的偏倚,还可以高效率地实现入组时对某些可能的混杂因素进行匹配。

1. 疫苗安全性研究:2021 年 3 月,英国和欧洲地区多个国家频频报告接种牛津-阿斯利康(Oxford-AstraZeneca)新冠病毒疫苗(ChAdOx1-S)后出现血栓栓塞等不良事件。为了确定这种不良事件发生率是否确实高于一般人群中的发生率,研究者基于丹麦和挪威两国的医疗保健数据库开展了一项队列研究^[13]。该研究以 2021 年 2 月 9 日至 3 月 11 日期间完成首剂 ChAdOx1-S 接种的所有 18~65 岁人群为暴露人群,其中丹麦 148 792 人(平均年龄 45 岁,80% 为女性)、挪威 132 472 人(平均年

龄 44 岁,78% 为女性)。主要观察结局是自接种日起 28 d 内因心脑血管事件、静脉血栓栓塞、血小板减少或凝血障碍或出血到医院的就诊率。同时以丹麦(2016–2018 年)和挪威(2018–2019 年)18~65 岁总人群作为对照人群。研究采用间接标化法,根据对照人群按年龄、性别和国家在对照年份中因每种结局到医院的就诊率,估计疫苗接种人群预期发生数;然后在接种人群中比较实际发生的不良结局数与按对照人群发生水平估计的预期发生数,计算每 10 万疫苗接种者的超额事件数[即标化发病差(standardised morbidity difference)]和标化发病比(standardised morbidity ratio)。以静脉血栓栓塞为例,接种人群预期发生静脉血栓栓塞 30 例,实际观察到 59 例,对应的标化发病比为 1.97(95%CI:1.50~2.54),每 10 万剂疫苗接种者中多发生 11 例(95%CI:5.6~17.0);其余多数不良事件的实际发生数与预期发生数之间差异无统计学意义。总的来说,接种 ChAdOx1-S 后,静脉血栓栓塞事件(包括脑静脉血栓)的发生率增加;血小板减少/凝血障碍和出血的发生率略高,可能与针对疫苗接种者的监测力度加强有关;其余不良事件的发生率尚可接受。

2. 疫苗效果评价:

(1)非匹配的队列研究:研究者对英国公立医院的工作人员开展了一项 SIREN(The SARS-CoV-2 Immunity and Reinfection Evaluation)研究,目的之一是评估 BNT162b2 疫苗预防新冠病毒感染(无论有无症状)的短期效果^[14]。研究对象为医院工作人员,同意参加且愿意完成 12 个月的随访。研究对象在基线募集时完成在线问卷,提供人口学信息、家庭、社区和职业等暴露信息、新冠病毒检测信息等。2020 年 11 月开始,英国政府推荐无症状的一线医护人员进行每两周一次的新冠病毒 PCR 检测和每月一次的抗体检测。本研究随访从 2020 年 12 月 7 日开始(英国于 12 月 8 日启动疫苗接种计划),每两周通过在线问卷收集研究对象的新冠病毒肺炎症状、病毒检测和疫苗接种情况;同时,通过链接国家疫苗接种管理系统获取研究对象的疫苗接种信息,通过国家实验室监测系统获取病毒检测结果。研究开始时所有研究对象均未接种过疫苗;随访期间未接种疫苗人时计入对照组(未接种队列),接种首剂疫苗后的人时计入暴露组(接种队列)。对于基线入组时未曾感染过新冠病毒且抗体检测呈阴性者(阴性队列),主要的观察终点是随访

期间出现经 PCR 检测确诊的新冠病毒感染;对于基线入组时已感染过新冠病毒或抗体检测呈阳性者(阳性队列),观察终点是随访期间再次感染新冠病毒。考虑到疫苗接种后短时间内(如 0~7 d)检测到的感染可能是接种前获得的,这种错分会使疫苗效果分析趋于无效性假设。为控制这种信息偏倚,研究者将首剂疫苗接种 21 d 后和两剂疫苗接种 7 d 后视作相应的暴露组(接种队列),而不足上述天数的视作对照组(未接种队列)。当前论文发表是队列截至 2021 年 2 月 5 日的中期分析结果。研究从英国 104 家医院募集了 23 324 名研究对象,共计观察了两个月,累积观察时间为 1 106 905 人天,其中接种组和未接种组分别为 396 318 人天和 710 587 人天。利用 Cox 比例风险回归模型计算调整多种协变量后的接种组相对未接种组的危险比(hazard ratio, *HR*),按照“1-调整后的 *HR*”计算疫苗效果。两剂 BNT162b2 疫苗接种 7 d 后预防新冠病毒感染(包括无症状)的保护效果为 85%(95%*CI*: 74%~96%)。

2020 年 12 月, BNT162b2 疫苗获得在以色列的紧急使用授权。以色列卫生部随即启动针对 650 万 ≥16 岁居民的疫苗接种计划。研究者通过分析 2021 年 1 月 24 日至 4 月 3 日期间以色列全国的监测数据,估计了两剂 BNT162b2 疫苗的效果,对全民接种疫苗的公共卫生影响进行了评价^[15]。研究对象为以色列 ≥16 岁人群,排除研究开始时已经感染过新冠病毒者。以色列的公立医疗保险属于强制性,实现全民普及,每位公民必须选择加入 4 家公立医保组织中的一家,通过唯一标识号实现国家医疗数据库中各种来源数据的链接。研究者整合多种国家监测数据开展研究,包括疫苗接种情况、新冠病毒检测结果、实验室确诊的新冠病毒感染及流行病学调查数据以及新冠病毒肺炎导致的住院和死亡数据等。研究设置了一系列观察终点,包括无症状感染、新冠病毒感染(包括有症状和无症状)、新冠病毒肺炎、因新冠病毒肺炎住院、住院且病情严重(包括死亡者)、因新冠病毒肺炎死亡。研究者比较了完全接种人群(即完成两剂 BNT162b2 疫苗接种至少 7 d 者)与未接种人群的上述几种观察终点的发生率,并计算疫苗保护效果。研究期间发生的新冠病毒感染病例,如果实验室确诊感染新冠病毒的日期晚于两剂疫苗接种 7 d 后,则该病例被视为完全接种者;如果只接种过 1 剂疫苗,或虽然接种了两剂疫苗,但完成第二剂接种不足 7 d,则将病例从分析中剔除。完全接种人群的人天数根

据每个年龄层的人口数乘以每天完全接种人群的比例累加计算得到;而未接种人群的人天数则由每个年龄层的人口数减去每天接种人口数累加得到。整个研究期间,完全接种者累积观察 201 882 183 人天,未接种者观察 120 076 136 人天。利用负二项回归计算调整多种协变量后的接种组相对未接种组的发病率比(incidence rate ratio, *IRR*),按照“1-调整后的 *IRR*”计算疫苗保护效果。两剂 BNT162b2 疫苗接种 7 d 后预防新冠病毒感染(包括无症状)的保护效果为 95.3%(95%*CI*: 94.9%~95.7%)。

(2)匹配的队列研究:研究者基于以色列最大的 Clalit 公立医疗保险组织数据(参保人数约 470 万,占总人口的 53%),开展了一项匹配的队列研究^[16]。研究对象为 2020 年 12 月 20 日至 2021 年 2 月 1 日期间接种疫苗的 ≥16 岁人群,既往未曾有过新冠病毒 PCR 检测阳性,且过去 12 个月为该医疗保险组织参保人员;排除感染暴露风险或发生结局的风险显著不同于一般人群者,如医务工作者、居住在养老院或因身体原因长期居家卧床者等。2020 年 12 月 20 日至 2021 年 2 月 1 日期间,研究者对每天所有新接种疫苗者按 1:1 比例匹配一名未接种的对照,匹配因素为可能影响新冠病毒感染和疫苗接种的因素,包括年龄、性别、民族、居住地、过去 5 年流感疫苗接种史、是否怀孕、共患疾病数。研究关注的 5 个观察终点为:新冠病毒感染、新冠病毒肺炎、因新冠病毒肺炎住院、重症、因新冠病毒肺炎死亡。研究对象发生以下任一情况视作随访终止:发生观察终点、因新冠病毒肺炎以外原因导致死亡、接种疫苗(针对对照人群)、匹配的对照接种疫苗(针对疫苗接种人群)或研究终止。研究关注 3 个时段的结局情况:首剂疫苗接种后 14~20 d、首剂疫苗接种后 21~27 d(推荐第二剂疫苗在首剂疫苗接种后第 21 天接种)以及两剂疫苗接种后第 7 天至研究结束。研究期间,符合基本入组条件的参保人员中 47.6% 接种了疫苗。最终纳入研究 596 618 名接种者和匹配的 596 618 名未接种者。其中,有 86 601 名开始作为未接种的对照,在接种疫苗后被重新归入疫苗接种组,并重新匹配未接种的对照。研究利用 Kaplan-Meier 生存分析计算观察期内结局事件的发生率,进一步计算 3 个时间段接种组相对未接种组的风险比(risk ratio, *RR*),按照“1-*RR*”计算疫苗保护效果,两剂 BNT162b2 疫苗接种 7 d 后预防新冠病毒感染(包括无症状)的保护

效果为 92% (95%CI: 88%~95%)。

(3) 限定在疫苗接种者中的队列研究: 前面介绍的队列研究通过比较疫苗接种人群与未接种人群感染新冠病毒的情况评价疫苗效果。这类研究在分析时虽然也会调整可能的混杂因素, 但是仍然可能存在一些未测量的混杂因素, 如健康接种者效应, 即疫苗接种者一般会在身体状况良好时进行疫苗接种; 此外, 两组人群的感染风险、对防控措施的依从性及寻求新冠病毒 PCR 检测的概率均可能存在差异, 导致两组人群的可比性差。而匹配设计又可能因为较多的匹配因素, 某些特征的疫苗接种者无法匹配到对照而被排除, 限制了研究结论的外推。为克服上述问题, 有研究者将研究对象限制在疫苗接种者中, 通过比较疫苗接种后不同时期的结局发生情况, 评价疫苗保护效果。研究者基于以色列 Maccabi 公立医疗保险组织数据 (参保人数约 260 万, 占总人口的 25%) 评价两剂 BNT162b2 疫苗的保护效果^[17]。研究对象为 2020 年 12 月 19 日至 2021 年 2 月 20 日期间至少接种一剂 BNT162b2 疫苗者, 排除疫苗接种日前感染过新冠病毒者以及加入 Maccabi 医疗保险不足一年者, 最终纳入 1 178 597 人。根据 III 期临床试验的结果, 该疫苗在首剂接种后 7 d 内基本没有保护作用, 因此, 研究者将首剂疫苗接种后 1~7 d 视为参照期, 两剂疫苗接种后 7~27 d 视为保护期, 比较保护期和参照期发生新冠病毒感染、住院和死亡的情况。分析中, 参照期纳入 1 178 597 人, 保护期纳入 872 454 人 (即两剂疫苗接种后 1 周以上随访者)。利用 Cox 比例风险回归模型计算调整多种协变量后的接种组相对未接种组的 *HR*, 按照“1-调整后的 *HR*”计算疫苗效果。两剂 BNT162b2 疫苗接种 7 d 后预防新冠病毒感染 (包括无症状) 的保护效果为 90% (95%CI: 79%~95%)。限定在疫苗接种者中的研究虽然可以避免接种者与未接种者的不可比, 但仍然会存在一定的局限性, 如完成两剂疫苗接种后就医行为可能会改变, 导致新冠病毒核酸检测概率降低。

(4) 检测阴性病例对照研究: 检测阴性设计 (test negative design) 是病例对照研究的一种特殊形式, 近年来越来越多地被应用于疫苗效果的真实世界研究。该设计基于医疗服务机构的就诊人群, 将符合某种或某些临床症状或特征的疑似病例均纳入研究, 通过特异性的实验室检测进行确诊, 将目标疾病病原体检测阳性的患者归为病例组, 检测阴性的患者归为对照组, 然后比较两组间的疫苗接

种比例, 评价疫苗的保护效果^[18]。与上述队列研究相比, 该方法可以增强比较组人群间的可比性。值得注意的是实验室检测的灵敏度和特异度可能导致病例和对照错分, 但这种错分受疫苗接种情况的影响可能较小。

英国学者利用此种研究设计评估了接种 BNT162b2 和 ChAdOx1-S 对新冠病毒 B. 1.617.2 (Delta) 变异株和 B.1.1.7 (Alpha) 变异株引发新冠病毒肺炎的保护效果^[19]。研究对象为 2020 年 10 月 26 日至 2021 年 5 月 16 日期间因有新冠病毒肺炎相关症状而接受 PCR 检测的 ≥16 岁人群, 检测时间需为出现症状后 10 d 内; 其中检测阳性的样本随后需进行病毒基因测序以便区分变异株。研究者通过关联英国国家免疫接种登记系统获取个体早期疫苗接种情况。首剂疫苗效果的评价在以下研究对象中进行: 症状发生在接种首剂疫苗的第 21 天及以后。第二剂疫苗效果的评价在以下研究对象中进行: 症状发生在接种第二剂疫苗的第 14 天及以后。未接种过疫苗者或症状发生在接种疫苗后 4~13 d 内者视作对照组; 将疫苗接种当日及之后第 3 天这个时间段排除分析, 因为对接种疫苗的反应可能导致实验室检测增加。研究确定了 19 109 例新冠病毒检测阳性者, 阳性者中 14 837 例为 Alpha 变异株, 4 272 例为 Delta 变异株。分析采用 logistic 回归计算调整多种协变量后的 *OR* 值, 按照“1-调整后 *OR*”计算疫苗保护效果。完成两剂疫苗接种后, 与 Alpha 变异株相比, 疫苗对 Delta 变异株的保护效果仅略微降低 (BNT162b2, Alpha vs. Delta: 93.7% vs. 88.0%); 而如果仅接种 1 剂疫苗, 疫苗对 2 种变异株的保护效果的差异会更大一些 (BNT162b2 或 ChAdOx1-S, Alpha vs. Delta: 48.7% vs. 30.7%)。

三、结语

传统的疫苗从研发到上市过程往往需要经历十几年甚至几十年的时间。新冠病毒疫苗作为应对新冠病毒大流行的核心措施之一, 全世界翘首以盼。不负众望, 其研发到上市仅 1 年时间, 研发和临床试验前准备时间大大缩短, 各期临床试验紧密衔接, 还建立了应急审评审批机制等。然而, 对于上市后会广泛应用于健康人的疫苗产品, 由于临床试验阶段研究对象特征的局限性、有限的样本量、较短的观察时间, 加之目标病毒还在不断变异, 上市后对疫苗安全性和效果的持续观察就显得尤为重要。由本文列举的案例可见, 一些国家在疫苗上市后半年多的时间里, 开展了规模数十万到百万人

的观察性研究,研究得以实施得益于这些国家完善的公共卫生、医疗、医保信息系统,不同数据系统通过个体唯一标识可实现互联互通和整合分析。更重要的是,研究者可以利用这些数据开展科学研究,大大提高了科学证据支持防病实践和决策的时效性。希望这一点能对我国健康医疗大数据的应用发展有所启示。当然,真实世界研究本质上仍是观察性研究,某些偏倚难以完全避免,还需参考因果关系推断的准则谨慎下结论。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] 国家药品监督管理局. 关于印发《疫苗临床试验技术指导原则》的通知 [EB/OL]. (2004-12-03) [2021-11-04]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20041203010101968.html>.
- [2] U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research. Development and licensure of vaccines to prevent COVID-19 [DB/OL]. (2020-06) [2021-11-04]. <https://www.fda.gov/media/139638/download>.
- [3] WHO. Considerations for evaluation of COVID19 vaccines [DB/OL]. (2020-08-14) [2021-11-04]. https://www.who.int/medicines/regulation/prequalification/prequal-vaccines/WHO_Evaluation_Covid_Vaccine.pdf?ua=1.
- [4] 国家药品监督管理局. 新型冠状病毒预防用疫苗临床评价指导原则(试行)及起草说明 [EB/OL]. (2020-08-14) [2021-11-04]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/gtg/qtgtg/20200814230916157.html>.
- [5] Zhu FC, Li YH, Guan XH, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial[J]. Lancet, 2020, 395(10240): 1845-1854. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31208-3.
- [6] Zhu FC, Guan XH, Li YH, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. Lancet, 2020, 396(10249): 479-488. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31605-6.
- [7] Zhang YJ, Zeng G, Pan HX, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18-59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial[J]. Lancet Infect Dis, 2021, 21(2): 181-192. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30843-4.
- [8] Wu ZW, Hu YL, Xu M, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial[J]. Lancet Infect Dis, 2021, 21(6): 803-812. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30987-7.
- [9] Han BH, Song YF, Li CG, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy children and adolescents: a double-blind, randomised, controlled, phase 1/2 clinical trial[J]. Lancet Infect Dis, 2021. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00319-4.
- [10] Tanriover MD, Doğanay HL, Akova M, et al. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey [J]. Lancet, 2021, 398(10296): 213-222. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01429-X.
- [11] Keech C, Albert G, Cho I, et al. Phase 1-2 trial of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine[J]. N Engl J Med, 2020, 383(24): 2320-2332. DOI: 10.1056/NEJMoa2026920.
- [12] Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, et al. Safety and efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 vaccine[J]. N Engl J Med, 2021, 385(13): 1172-1183. DOI: 10.1056/NEJMoa2107659.
- [13] Pottegård A, Lund LC, Karlstad Ø, et al. Arterial events, venous thromboembolism, thrombocytopenia, and bleeding after vaccination with Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S in Denmark and Norway: population based cohort study[J]. BMJ, 2021, 373: n1114. DOI: 10.1136/bmj.n1114.
- [14] Hall VJ, Foulkes S, Saei A, et al. COVID-19 vaccine coverage in health-care workers in England and effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine against infection (SIREN): a prospective, multicentre, cohort study[J]. Lancet, 2021, 397(10286): 1725-1735. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00790-X.
- [15] Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data[J]. Lancet, 2021, 397(10287): 1819-1829. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00947-8.
- [16] Dagan N, Barda N, Kepten E, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide mass vaccination setting [J]. N Engl J Med, 2021, 384(15): 1412-1423. DOI: 10.1056/NEJMoa2101765.
- [17] Chodick G, Tene L, Rotem RS, et al. The effectiveness of the TWO-DOSE BNT162b2 vaccine: analysis of real-world data[J]. Clin Infect Dis, 2021: ciab438. DOI: 10.1093/cid/ciab438.
- [18] 张力, 金鹏飞, 李靖欣, 等. 检测阴性设计在疫苗效果评价中的应用[J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(2): 280-283. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.024.
- [19] Bernal JL, Andrews N, Gower C, et al. Effectiveness of Covid-19 vaccines against the B.1.617.2 (Delta) variant[J]. N Engl J Med, 2021, 385(7): 585-594. DOI: 10.1056/NEJMoa2108891.